

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 715 402**

②1 N° d'enregistrement national : **94 00042**

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 233/66, 235/02, A 61 K 31/415

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 05.01.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 28.07.95 Bulletin 95/30.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ROUSSEL UCLAF Société Anonyme  
à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.*

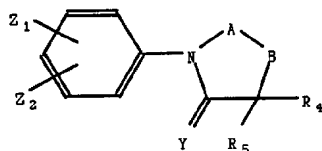
⑦2 Inventeur(s) : Clausssner André, Goubet François et  
Deutsch Jean.

⑦3 Titulaire(s) :

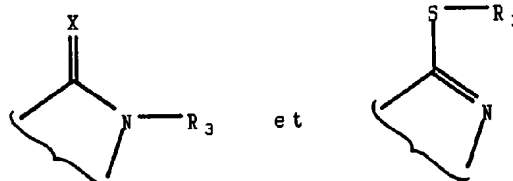
⑦4 Mandataire : Roussel Uclaf Vieillefosse Jean-Claude.

⑤4 Nouvelles phénylimidazolines éventuellement substituées, leur procédé et des intermédiaires de prépara-  
tion, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 L'invention a notamment pour objet les produits de for-  
mule générale (I):



(I)



e t

dans laquelle:

Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> identiques ou différents représentent cyano, ni-  
tro, halogène, trifluorométhyle ou carboxy libre estérifié ou  
salifié,  
le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux

dans lesquels X représente oxygène ou soufre et R<sub>3</sub> est  
choisi parmi les radicaux suivants:

- hydrogène,
- alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle, ces radi-  
caux étant éventuellement substitués;

Y représente oxygène ou soufre ou NH,  
R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents représentent notamment  
alkyle substitué par hydroxyle, à l'exception des produits  
dans lesquels R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents, représen-  
tent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1  
à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un  
ou plusieurs atomes d'halogène.

FR 2 715 402 - A1



La présente invention concerne de nouvelles phénylimidazolidines éventuellement substituées, leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

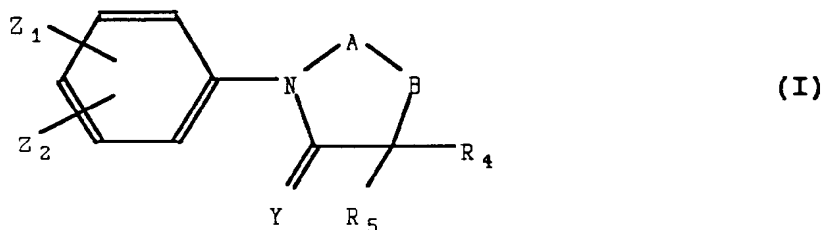
5 Dans la demande japonaise J 48087030 sont décrites des 3-phényl 2-thiohydantoïnes qui sont présentées comme inhibant la germination de certaines plantes.

Dans le brevet français 2.329.276 sont décrites des imidazolidines qui sont présentées comme possédant une activité antiandrogène. Les produits de ce brevet sont cependant  
10 différents des produits de la présente demande de brevet.

La présente invention a donc pour objet

a) les produits de formule générale (I) :

15



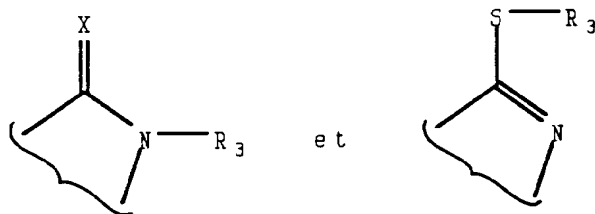
20

dans laquelle :

$Z_1$  et  $Z_2$  identiques ou différents représentent un radical cyano, nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical carboxy libre estérifié, amidifié ou  
25 salifié,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux

30

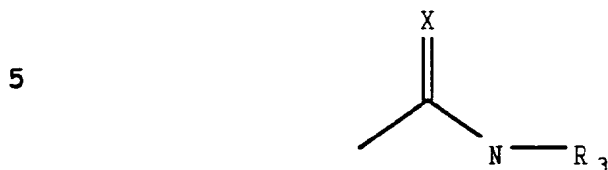


35 dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-

alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, halogène, mercapto, cyano, acyle ou  
5 acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, S-aryle éventuellement substitué, dans lequel l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical cyclique comprenant 3 à 6 chaînons  
10 et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de  
15 sulfoxyde ou de sulfone,  
les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle,  
Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical  
20 NH,  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydro-  
25 xyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les radicaux phénylthio et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, les radicaux phénylthio et alkylthio, dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé en sulfoxyde ou sulfone, étant éventuellement substitués par un  
30 ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, le radical carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, à l'exception des produits dans lesquels R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents, représentent  
35 un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et ceux dans lesquels l'un de R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> représente un radical méthyle et l'autre représente un

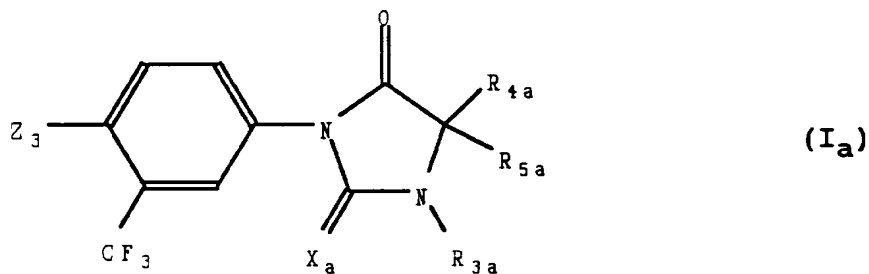
radical hydroxyméthyle, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, Z<sub>1</sub> en position 4 représente un radical nitro et Z<sub>2</sub> en position 3 représente un radical trifluorométhyle,

b) les produits de formule (I<sub>a</sub>) :

15



20

dans laquelle Z<sub>3</sub> représente un radical cyano ou nitro, R<sub>3a</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome de fluor ou un radical cyano,

R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> sont tels que l'un représente un radical méthyle et l'autre représente un radical méthyle substitué par un atome de fluor ou bien R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> identiques représentent un radical méthyle substitué par un atome de fluor, ou bien R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopentyle,

X<sub>a</sub> représente un atome de soufre ou d'oxygène, à l'exception du produit dans lequel Z<sub>3</sub> représente un radical cyano, X<sub>a</sub> représente un atome de soufre, R<sub>3a</sub> représente un radical méthyle et R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopentyle,

et c) les produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidi-  
5 nyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imida-  
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-  
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

10 les dits produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) et produits cités  
ci-dessus étant sous toutes les formes isomères racémiques,  
énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les  
sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou  
avec les bases minérales et organiques desdits produits de  
15 formules (I) et (I<sub>a</sub>) et ci-dessus.

Pour la définition des substituants indiqués ci-dessus  
et dans ce qui suit, les définitions utilisées peuvent avoir  
les valeurs suivantes :

Par alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone on entend  
20 par exemple les valeurs méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,  
butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopen-  
tyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle,  
isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, décyle,  
undécyle, dodécyle, linéaires ou ramifiés.

25 On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de  
carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle,  
isopropyle.

Par alkényle ayant au plus 12 et préférentiellement 4  
atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes  
30 vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexenyle.

Parmi les valeurs alkényle, on préfère les valeurs  
allyle ou butényle.

Par alkynyle ayant au plus 12 et préférentiellement 4  
atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes  
35 éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les valeurs alkynyle, on préfère la valeur  
propargyle.

Par aryle on entend les radicaux aryles carbocycliques

tels que phényle ou naphtyle ou les aryles hétérocycliques monocycliques à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les  
5 aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle.

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons on peut citer  
10 les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés on peut citer les radicaux indolyle, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléïnyle.

On préfère les radicaux phényle, tétrazolyle et pyri-  
15 dyle.

Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle et des radicaux aryle cités ci-dessus.

On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle, pyridyl-  
20 méthyle, pyridyléthyle ou tétrazolylméthyle.

Par halogène, on entend bien entendu, les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes, on peut citer les radicaux monofluoro, chloro, bromo ou iodométhyle, difluoro, dichloro ou dibromométhyle et trifluorométhyle.  
25

Comme exemples particuliers de radicaux aryles ou aralkyles substitués, on peut citer ceux dans lesquels le radical  
30 phényle est substitué en position para, par un atome de fluor ou par un radical méthoxy ou trifluorométhyle.

Par radical acyle, on entend de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représen-  
35 ter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle : on peut également citer le radical formyle.

Par radical acyloxy, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-

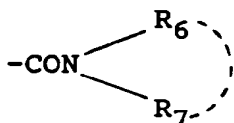
dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxy-carbonyle par exemple méthoxy-carbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-  
5 butyloxy-carbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxy-méthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxy-  
10 méthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxy-carbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par  
15 exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les groupes du type

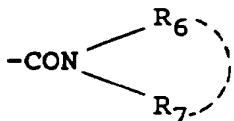


dans lesquels les radicaux  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  identiques

20 ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

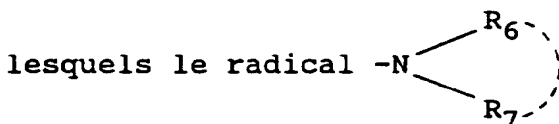
Dans les groupes

25



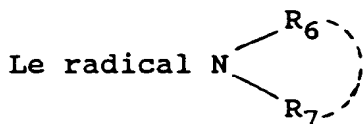
définis ci-dessus, on préfère ceux dans

30



représente le radical

amino, mono ou diméthylamino.



peut également représenter un

35 hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino, ou morpholino.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques  
5 telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine.

On préfère le sel de sodium.

Par radical alkylamino on entend de préférence les radicaux dans lesquels l'alkyle comprend au plus 4 atomes de  
10 carbone. On peut citer les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butyl (linéaire ou ramifié), amino.

De même, par radical dialkylamino on entend de préférence les radicaux dans lesquels l'alkyle comprend au plus 4 atomes de carbone. On peut citer par exemple les radicaux  
15 diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

Par radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, on entend par exemple les radicaux monocycliques, hétérocycliques saturés tels que les radicaux oxirany-  
nyle, oxolannyle, dioxolannyle, pyrrolidinyle, imidazolidi-  
20 nyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholi-  
nyle.

Par radicaux alkyle, alkényle, ou alkynyle éventuellement interrompus par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, on entend les radicaux  
25 comprenant un ou plusieurs de ces atomes, identiques ou différents dans leur structure, ces hétéroatomes ne pouvant évidemment pas être situés à l'extrémité du radical. On peut citer par exemple les radicaux alkoxyalkyle tels que méthoxy-  
méthyle ou méthoxyéthyle ou encore les radicaux alkoxy  
30 alkoxyalkyle tels que méthoxyéthoxyméthyle.

Par radical hydroxyle estérifié, étherifié ou protégé, on entend respectivement les radicaux

$-O-C-\alpha_1$ ,  $\alpha_2-O-\alpha_3$  ou  $-O-P$ ,

|

35 O

formés à partir d'un radical hydroxyle  $-OH$ , selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et dans lesquels P représente un groupement protecteur,



$\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  représentent notamment un radical alkyle, akényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle, ayant au plus 12 atomes de carbone et éventuellement substitués ainsi qu'il est défini ci-dessus notamment pour  $R_3$ .

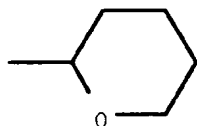
5 Des exemples de groupement protecteur P, ainsi que la formation du radical hydroxyle protégé, sont donnés notamment dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley  
10 & Sons.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que peut représenter P, peut être choisi dans la liste ci-dessous :

par exemple formyle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle,  
15 dichloroacétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle,  $\beta\beta\beta$ -trichloroéthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,  
20 1-cyclo propyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzylole, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl 1-méthoxyéthyle, phtaloyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle,  
25 phénylacétyle, phénylpropionyle, mésyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

P peut notamment représenter le radical

30



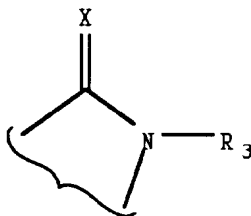
ou encore un dérivé du silicium tel que triméthylsilyle.

35 Lorsque les produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) telles que définies ci-dessus comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels

formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical :

10



dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, un radical phényle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical phényle, hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, alkoxy, cyano, trifluorométhyle, hydroxyalkyle, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, l'atome d'azote du radical pyridyle étant éventuellement oxydé,

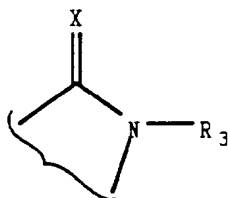
$R_4$  et  $R_5$  représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le groupement :

10



dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, carboxyle libre, estérifié, amidifié ou salifié et cyano, le radical alkyl étant éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,

$R_4$  et  $R_5$  représentent un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le radical hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH,  $Z_2$  en position 3 représente un radical trifluorométhyle et  $Z_1$  en position 4 représente un radical cyano ou nitro,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou  
5 le radical cyano,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé, un atome d'halogène,  
10 ou un radical phénylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
15 desdits produits de formule (I).

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que  
20 définie ci-dessus dont les noms suivent :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 25 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-  
30 méthyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,

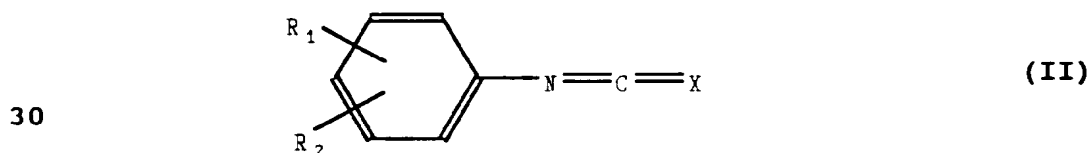
les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques  
35 desdits produits de formule (I).

L'invention a également tout particulièrement pour objet les produits de formule (I<sub>a</sub>) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent :

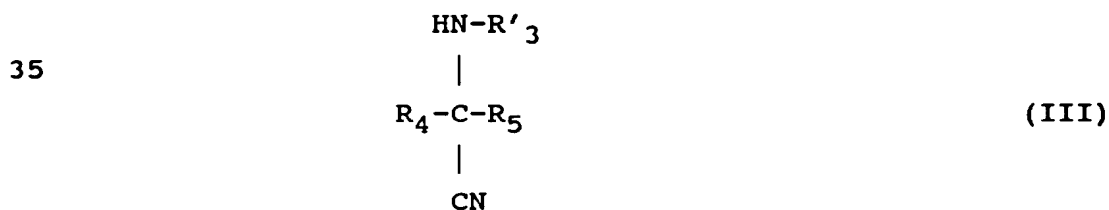
- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 5 - 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 10 yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,
  - 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,
  - 15 - 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- les dits produits de formule (I<sub>a</sub>) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I<sub>a</sub>).

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que :

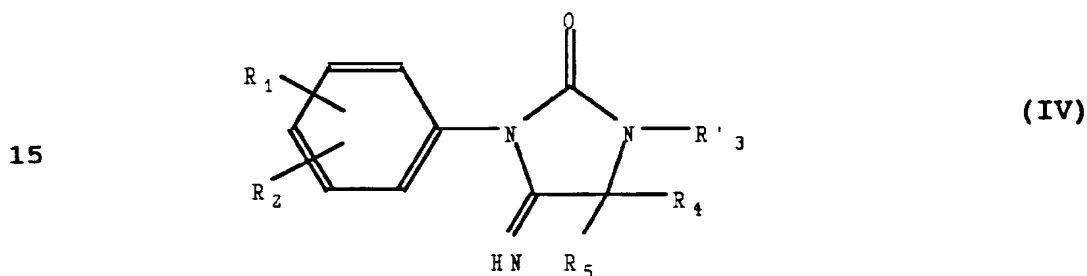
- 25 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



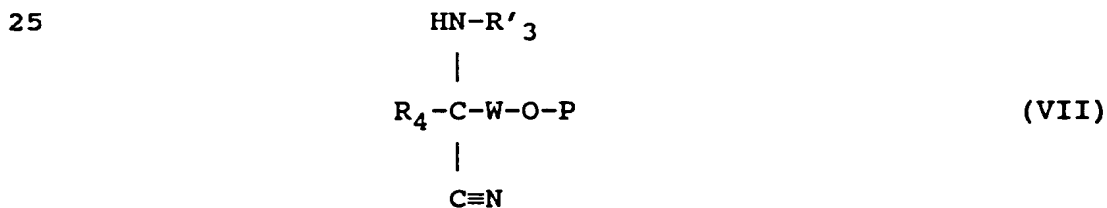
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que  $R_4$  et  $R_5$  ne représentent pas simultanément un radical méthyle et que si  $R_1$  représente un radical  $\text{NO}_2$  en position 4,  $R_2$  représente un radical  $\text{CF}_3$  en position 3,  $X$  représente un atome d'oxygène et  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, alors l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  ne représente pas un radical  $\text{CH}_3$  et l'autre un radical  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 10 pour obtenir un produit de formule (IV) :

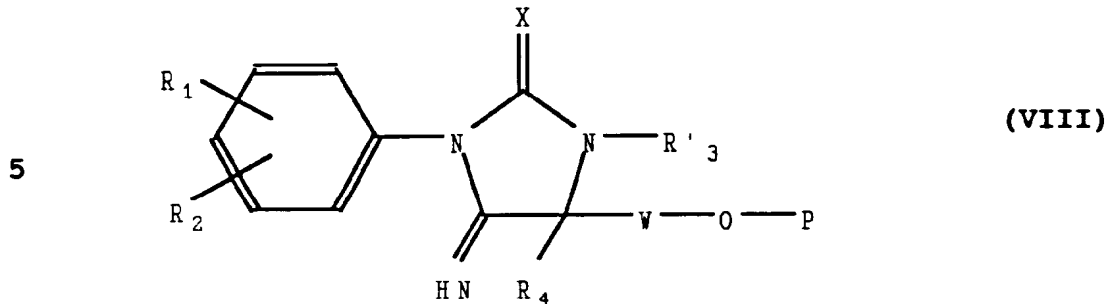


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification  
 20 précédente,  
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II), tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (VII) :



30

dans laquelle  $W$  a la signification indiquée ci-dessus pour  $R_5$  à l'exception de l'atome d'hydrogène et un radical alkyle substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé et  $P$  représente un groupement protecteur de  $\text{OH}$   
 35 ou un radical tel que  $-\text{O-P}$  représente un radical hydroxyle éthérifié et  $R'_3$  et  $R_4$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (VIII) :



dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W et P ont la signification  
10 indiquée ci-dessus,

produit de formule (VIII) dont si nécessaire et si désiré,  
l'on peut libérer de OP le radical OH que l'on peut alors si  
nécessaire et si désiré, estérifier ou transformer en radical  
halogène,

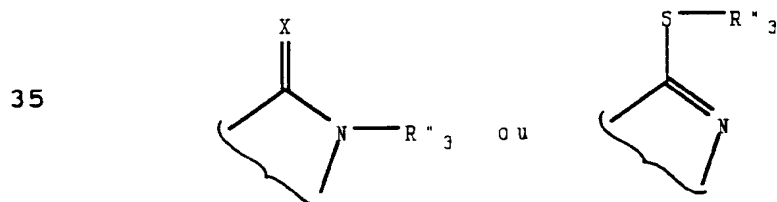
15 produits de formules (IV) et (VIII) que, si nécessaire ou si  
désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réac-  
tions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-  
teurs que peut porter R'<sub>3</sub> ;

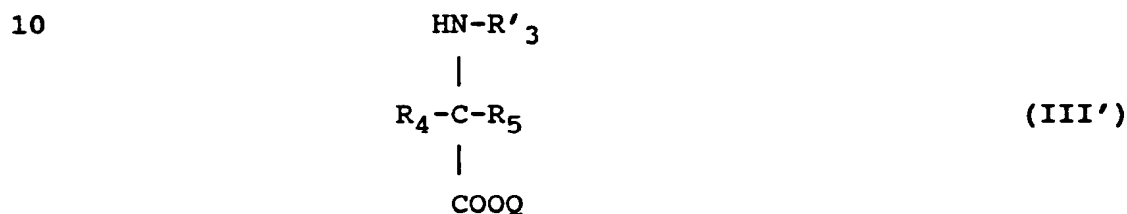
20 b) réaction d'hydrolyse du groupement >C=NH en fonction  
carbonyle et le cas échéant transformation du groupement >C=S  
en groupement >C=O ;

c) réaction de transformation du ou des groupements >C=O en  
groupement >C=S ;

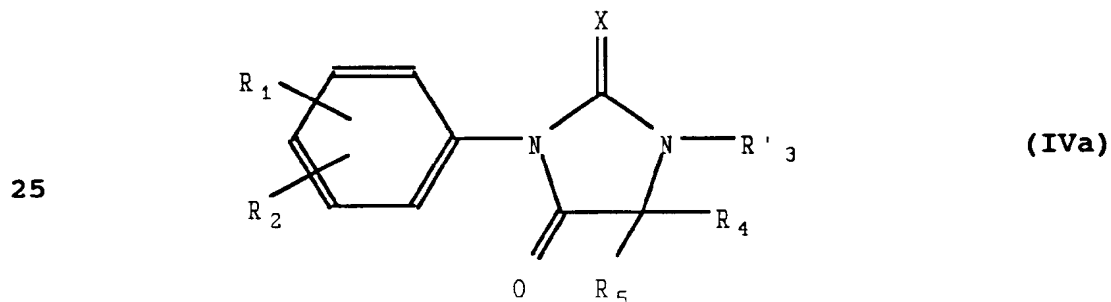
25 d) action sur les produits de formule (IV) ou (VIII) dans la-  
quelle R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, et après hydro-  
lyse du groupement >C=NH en fonction carbonyle d'un réactif  
de formule Hal-R''<sub>3</sub> dans laquelle R''<sub>3</sub> a les valeurs de R'<sub>3</sub> à  
l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome  
30 d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et  
produits cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le  
groupement -A-B- représente le groupement



dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



dans laquelle  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :



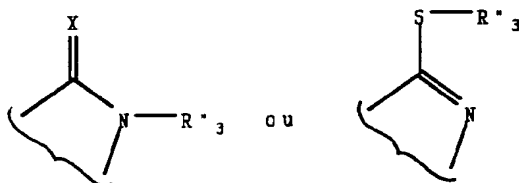
dans laquelle X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus, que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C}=\text{O}$  en groupement  $>\text{C}=\text{S}$  ou le cas échéant du groupement  $>\text{C}=\text{S}$  en groupement  $>\text{C}=\text{O}$  ;
- action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$



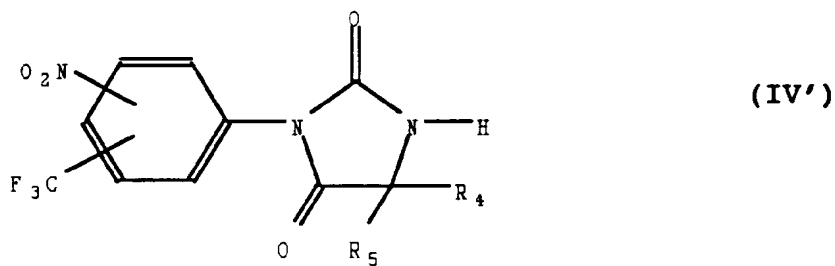
représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  dans laquelle  $\text{R}''_3$  a les valeurs de  $\text{R}'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits  
5 cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement

10



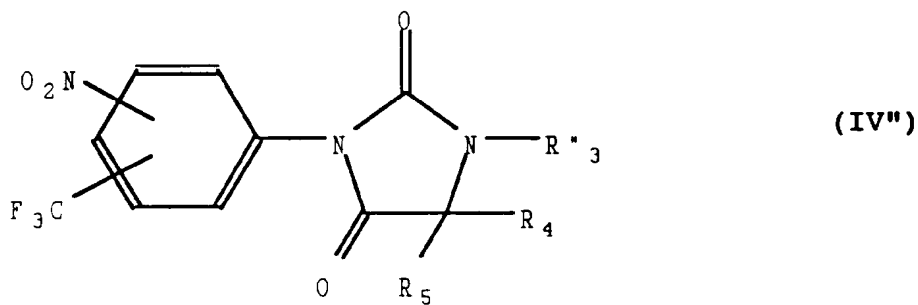
dans lesquels  $\text{R}''_3$  a la signification indiquée précédemment  
15 puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $\text{R}''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,  
soit l'on fait agir un réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  dans  
20 laquelle Hal et  $\text{R}''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :

25



30 pour obtenir un produit de formule (IV'') :

35



produit de formule (IV") que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;
- b) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupements  $>C=S$ .

L'action des produits de formule (II) avec les produits de formule (III) est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que le tétrahydrofuranne ou le dichloroéthane mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

On opère en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

Les éventuelles fonctions réactives que peut comporter  $R_3$  et qui sont éventuellement protégées, sont les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

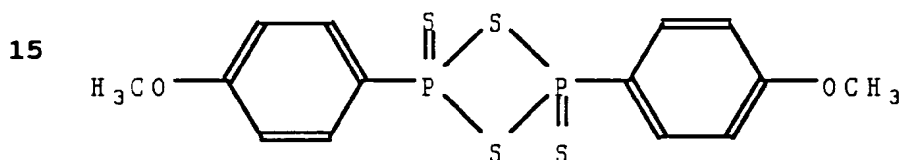
Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement cétone est également effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

5 Lorsque l'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement carbonyle est effectuée sur une molécule comportant également un groupement  $>C=S$ , celui-ci peut être transformé en groupement  $>C=O$ . Le radical OH libre que peut comporter éventuellement  $R_3$  peut être alors transformé en radical SH.

10 La réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  est effectuée à l'aide du réactif dit de Lawesson de formule :



qui est un produit commercialisé par exemple par la firme  
20 FLUKA et dont l'utilisation est décrite par exemple dans la publication : Bull. Soc. Chim. Belg. vol 87, N° 3, (1987) p. 229.

Lorsque l'on veut transformer deux fonctions  $>C=O$  en deux fonctions  $>C=S$  on opère en présence d'un excès de  
25 réactif de Lawesson. Il en est de même lorsque l'on part d'une molécule comportant une fonction  $>C=S$  et une fonction  $>C=O$  et que l'on veut transformer ladite fonction  $>C=O$  en fonction  $>C=S$ .

Par contre lorsque l'on part d'une molécule comportant  
30 deux fonctions  $>C=O$  et que l'on veut obtenir un produit ne comportant qu'une seule fonction  $>C=S$ . On opère en présence d'un déficit de réactif de Lawesson. On obtient alors en général un mélange de trois produits : chacun des deux produits comportant une fonction  $>C=O$  et une fonction  $>C=S$  et  
35 le produit comportant deux fonctions  $>C=S$ . Ces produits peuvent être ensuite séparés par les méthodes usuelles telles que la chromatographie.

L'action sur le produit de formule (IV), (IVa), (IV') ou

(VIII) du réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydruure de sodium ou de potassium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que le tert-  
5 butyl ammonium.

- Les groupements protecteurs que peut porter le substituant  $\text{R}''_3$  pouvant être par exemple un de ceux précédemment cités pour  $\text{R}_3$ . Les réactions d'élimination des groupements protecteurs s'effectuent dans les conditions indiquées ci-dessus.

10 Un exemple d'élimination du groupement terbutyldiméthylsilyle au moyen de l'acide chlorhydrique est donné ci-après dans les exemples.

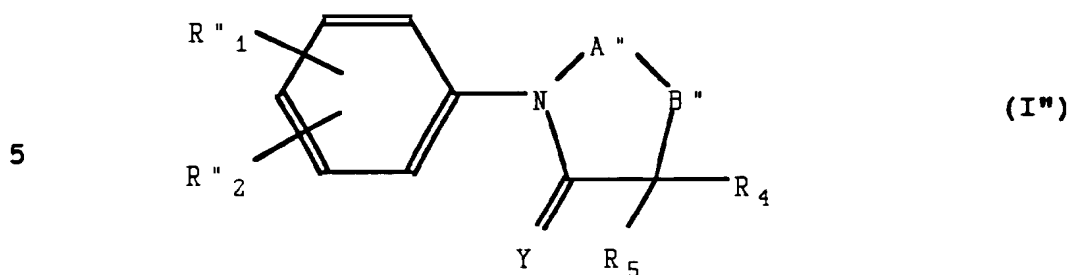
- L'estérification éventuelle des produits de formules (I), ( $\text{I}_a$ ) et tels que définis ci-dessus, dans laquelle  $\text{R}''_3$  com-  
15 porte un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

L'estérification ou la salification éventuelle des pro-  
20 duits de formules (I), ( $\text{I}_a$ ) et produits cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle  $\text{R}''_3$  représente un groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

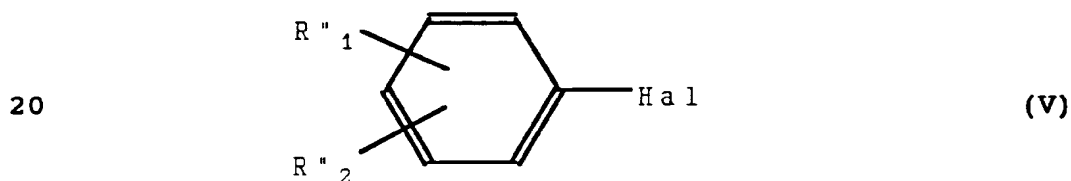
- L'amidification éventuelle des produits de formules (I),  
25 ( $\text{I}_a$ ) et tels que définis ci-dessus, dans laquelle  $\text{R}''_3$  comporte un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

30 La réaction du produit de formule (II) telle que définie ci-dessus avec le produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus pour donner le produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, peut être réalisée notamment en présence de chlorure de méthylène à une température d'environ  $-30^\circ\text{C}$ .

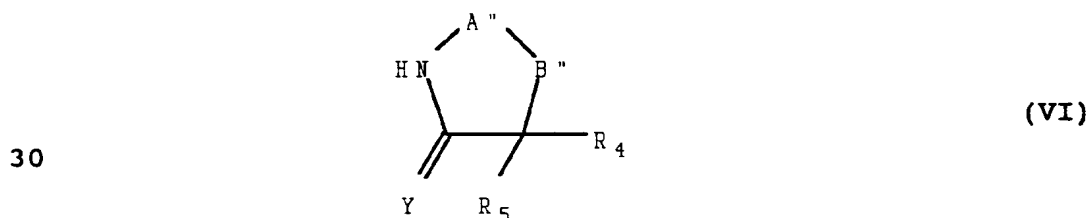
35 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule ( $\text{I}''$ ) :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme ci-dessus et  $R''_1$ ,  
 10  $R''_2$ ,  $-A''-B''-$  ont les significations indiquées ci-dessus pour  
 $R_1$ ,  $R_2$  et  $-A-B-$  étant entendu que lorsque  $-A''-B''-$  représente  
 un groupement  $-CO-N(R''_3)-$  dans lequel  $R''_3$  représente un  
 atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié  
 ayant au plus 7 atomes de carbone et Y représente un atome  
 15 d'oxygène,  $R''_1$  représente un radical cyano, procédé caracté-  
 risé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) :



dans laquelle  $R''_1$  et  $R''_2$  ont les significations précédentes  
 et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de  
 25 formule (VI) :



dans laquelle  $-A''-B''-$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et Y ont la signification  
 indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un  
 35 catalyseur et éventuellement d'un solvant.

En ce qui concerne les produits de formule (V), le terme  
 Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi  
 représenter un atome de brome ou d'iode.

Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (V) avec le produit de formule (VI) pour donner le produit recherché.

5 L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel. Il peut être sous forme native, 10 sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques.

Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être 15 par exemple la soude ou la potasse et on peut, si désiré, ajouter au milieu réactionnel du diméthylsulfoxyde.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous 20 forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde 25 cuivreux.

Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, une huile à 30 haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaseline.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde 35 de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini  
5 ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est  
10 réalisée pendant plus de 2 heures.

L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus  
15 de 3 heures.

Les produits objet de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, notamment ils se fixent sur le récepteur des androgènes et ils présentent une activité anti-androgénique.

20 Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent ces propriétés.

Ces propriétés rendent les produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus, de la présente invention utilisables comme médicaments principalement  
25 pour :

- le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en association avec des analogues de la LHRH. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de tumeurs bénignes ou malignes possédant des récepteurs aux androgènes et  
30 plus particulièrement les cancers du sein, de la peau, des ovaires, de la vessie, du système lymphatique, du rein et du foie,
- le traitement d'affections cutanées tel que l'acné,  
35 l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ces produits peuvent donc être utilisés en dermatologie seuls ou en association avec des antibiotiques tels que les dérivés des acides azélaïque et fusidique, l'érythromycine, ainsi que des

dérivés de l'acide rétinoïque ou un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase tel que le (5 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride, Merck 11<sup>ème</sup> ed.) pour le traitement de l'acné, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ils peuvent également être associés à un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le traitement de l'alopécie.

Les produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus, peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

Les produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus, sous forme radioactive (tritium, carbone 14, iode 125 ou fluor 18) peuvent encore être utilisés comme marqueur spécifique des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent aussi être utilisés en diagnostic en imagerie médicale.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) telles que définies ci-dessus, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,
- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

L'invention a particulièrement pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl



1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-  
méthyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione.

L'invention a également particulièrement pour objet  
5 l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I<sub>a</sub>) suivants :

- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-  
10 zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 15 - 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(fluoro-  
20 méthyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile
- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

25 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités tels que définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de  
30 solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement  
35 employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffini-

ques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg 5 par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'invention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de 10 formule (A) :



15

Un exemple d'une telle préparation est donné ci-après dans la partie expérimentale. Un produit de ce type est décrit également dans le brevet français BF 2.329.276.

Les amines de formule (A) sont décrites dans le brevet 20 européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) ou (III') sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans les publications : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841, BEIL I 4 526 ou J. Org. Chem. 27 25 2901 (1962).

Les produits de formule (III) dans lesquels  $\text{R}'_3$  est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un produit de formule  $\text{R}''_3 \text{Hal}$  sur le 2-cyano 2-amino propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action 30 de  $\text{R}''_3 \text{Hal}$  sur les produits de formule (IV). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :  
- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

Les produits de formule (IV') sont décrits dans le 35 brevet français BF 2.329.276.

Les produits de formules (V) et (VI), utilisés au départ d'un procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formules (I), ( $\text{I}_a$ ) et tels que définis ci-dessus,

sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

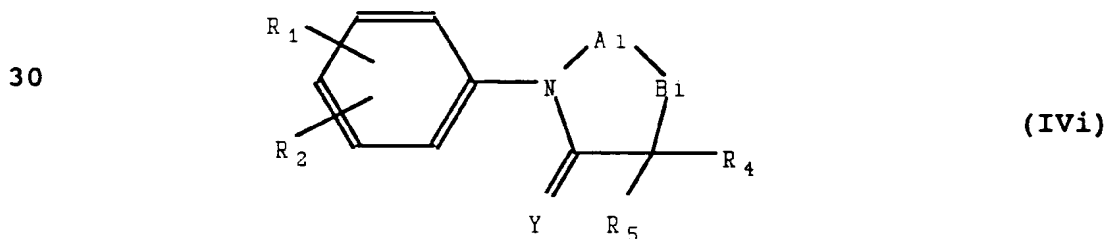
La préparation de produits de formule (VI) est décrite notamment dans les publications suivantes :

- 5 - Zhur. Prékklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)  
- Tétrahédron 43, 1753 (1987)  
- J. Org. 52, 2407 (1987)  
- Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)  
- J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)
- 10 ou dans les brevets :  
- allemand DRP 637.318 (1935)  
- européen EP 0.130.875  
- japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

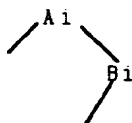
- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)  
- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2  
- Brevet allemand 2.217.914
- 20 - Brevet européen 0.091.596  
- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formules (I), (I<sub>a</sub>) et produits cités  
25 tels que définis ci-dessus, les produits de formule (IVi) :

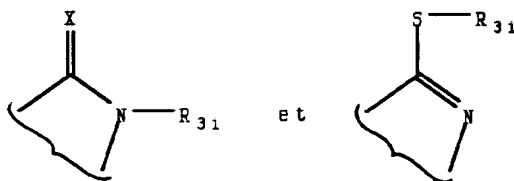


35

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Y ont les significations indiquées ci-dessus et le groupement :



5 est choisi parmi les radicaux :



10

dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R<sub>31</sub> est choisi parmi les valeurs de R<sub>3</sub> comportant une fonction réactive protégée, à l'exception des produits dans lesquels R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

20 Parmi les fonctions réactives qui peuvent être protégées on peut citer les fonctions hydroxyle et amino. Ces fonctions peuvent être protégées comme indiqué ci-dessus pour le substituant R<sub>3</sub>.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**Préparation 1 : 4-isocyanate de 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.**

A 33,6 cm<sup>3</sup> d'une solution toluénique de phosgène à 1,93 M/l refroidie à 0/5°C on ajoute en 20 minutes 10 g de 4-cyano 3-(trifluorométhyl) aniline (décrite dans le brevet européen EP 0.002.892) en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On agite 30 minutes à cette température puis laisse remonter à 25°C. On chauffe jusqu'à distillation en compensant le volume distillé par du toluène jusqu'à ce que la température de distillation atteigne 110°C. On maintient le reflux jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique (soit 4 heures 30).

On ramène à température ambiante, essore l'insoluble sur

sulfate de sodium sous atmosphère inerte, rince par trois fois 10 cm<sup>3</sup> de toluène et évapore à sec sous pression réduite. Après chauffage à 60°C pendant 1 heure, on revient à température ambiante sous atmosphère inerte et obtient 11,6 g de produit attendu.

Infra-rouge

-N=C=O 2268 cm<sup>-1</sup>

-CN 2233 cm<sup>-1</sup>

**Préparation 2 : 4-isothiocyanate de 2-(trifluorométhyl)**

**10 benzonitrile**

A une solution de 22 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 1 cm<sup>3</sup> de thiophosgène on ajoute lentement 2,23 g de 1-trifluorométhyl-4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892), agite 1 heure, extrait avec du chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 3 g de produit attendu.

**EXEMPLE 1 : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile**

**Stade A : 1-(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy) 2-propanone**

On introduit 50 g d'hydroxyacétone, 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,5 g d'acide paratoluène sulfonique monohydraté 1 %. On ajoute ensuite en 5 heures à 20°C, 62,44 g de 3,4-dihydro 2-4-pyran. Après 2 h 30 d'introduction, on ajoute 0,5 g d'acide paratoluène sulfonique puis agite 1 h 30 et ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau saturée de bicarbonate de sodium. On agite 5 mn, à pH alcalin puis décante et extrait au chlorure de méthylène, lave ensuite à l'eau, sèche les phases organiques, filtre et amène à sec. On obtient 101,8 g de produit attendu (huile jaune pâle).

**30 Stade B : 2-amino 2-méthyl 3-((tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy) propanenitrile**

On agite sous ultrasons pendant 1 heure en maintenant la température à 40°C, 77,3 g de cyanure de potassium, 178,1 g d'alumine et 70 g de chlorure d'ammonium dans 1 l d'acétonitrile.

On ajoute alors 95 g du produit obtenu au stade A) ci-dessus, puis rince avec 0,2 l d'acétonitrile et agite pendant environ 21 heures.

On filtre, rince à l'acétonitrile et sèche. On purifie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et récupère 65,5 g de produit attendu (huile jaune).

Spectre IR :  $\text{CHCl}_3$

5	$\text{C}\equiv\text{N}$	2230
	NH	3393
		3330

Stade C : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

- 10 a) Condensation 2-(trifluorométhyl) 4-[5-imino 4-méthyl 2-oxo 4-[[ (tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 1-imidazolidinyl] benzonitrile

On introduit à  $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ , 12,77 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 127,7 ml de chlorure de méthylène.

- 15 Puis en environ 1 h 30 mn, sous agitation à  $-30^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ , on ajoute une solution préalablement filtrée de 11,4 g du produit obtenu à la préparation 1 dans 171 ml de chlorure de méthylène et agite environ 1 heure à  $-30^\circ\text{C} \pm 3^\circ$  puis évapore le solvant sous pression réduite à  $40^\circ\text{C}$ . On obtient 24,7 g du
- 20 produit de condensation attendu utilisé tel quel pour l'hydrolyse méthanolique.

b) Hydrolyse 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

- On introduit, sous agitation, à  $20^\circ \pm 2^\circ$ , 21,3 g de
- 25 produit obtenu ci-dessus en a, dans 213 ml de méthanol. Puis on ajoute, en 2 mn, 67 ml d'acide chlorhydrique 2N. On porte au reflux pendant 1 h puis laisse refroidir sous agitation. On concentre en distillant environ 100 ml de méthanol, place le milieu réactionnel sous agitation magnétique pendant
- 30 environ 1 heure à une température de  $0^\circ/+5^\circ\text{C}$  puis essore.

On purifie les cristaux obtenus, ajoute 3 volumes de méthanol, porte au reflux 15 mn, puis laisse refroidir sous agitation à  $20-25^\circ$  et essore. On obtient 10,7 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 218^\circ\text{C}$ .

- 35 Microanalyse :

	Théorie	Produit séché à $60^\circ\text{C}$
C %	49,85	49,7
N %	13,4	13,4

F % 18,19 18,0

H % 3,22 3,2

IR Absorption complexe région OH/NH

-C≡N ~ 2230 cm<sup>-1</sup>

5 >=O 1780 - 1735 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1604 - 1575 - 1503 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 2 : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl)  
3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,**

**1) Formation de l'éther tétrahydropyranique**

10 On introduit 626 mg du produit de l'exemple 1, 10 ml de tétrahydrofuranne, 30 mg d'acide paratoluène sulfonique, H<sub>2</sub>O et 2 ml de dihydropyrane. Au bout d'environ 30 mn, on verse sur 10 ml de bicarbonate de sodium et 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau  
15 salée, sèche et évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH). On obtient 830 mg de l'éther attendu.

**2) Méthylation de l'azote**

On introduit 103 mg d'hydruure de sodium à 50 % et ajoute en environ 40 mn, 830 mg de l'éther obtenu ci-dessus en 1)  
20 dans 7 ml diméthylformamide, puis 10 mn après la fin de cessation du dégagement d'hydrogène, on place dans un bain d'eau et ajoute 0,18 ml d'iodure de méthyle et 0,5 ml de diméthylformamide. Après 30 mn de réaction, on verse sur 40 ml d'eau contenant environ 0,5 g phosphate monopotassique  
25 et extrait à l'éther, puis lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (95-5)). On obtient 770 mg de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

**3) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyrranique**

30 On introduit 770 mg de l'éther N-méthylé obtenu ci-dessus en 2), dans 10 ml de méthanol, 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et chauffe à environ 40°C.

Après 30 mn, on ramène à température ambiante, verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave  
35 à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (3-1)). On recristallise 111 mg du produit brut obtenu ci-dessus dans 5 ml d'isopropanol à chaud, concentre à environ 1 ml et glace

pendant 16 heures. On filtre, sèche et obtient 90 mg du produit attendu (cristaux blancs) F=178-179°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N
5 % calculés	51,38	3,70	17,41	12,84
% trouvés	51,5	3,7	17,5	12,8

#### IR CHCl<sub>3</sub>

OH	3620 cm <sup>-1</sup>
>=O	1781 - 1728 cm <sup>-1</sup>
10 C≡N	2235 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615 - 1576 - 1505 cm <sup>-1</sup>

#### UV EtOH

Max	262 nm	ε = 13900
Infl	278 nm	ε = 7200
15 Infl	286 nm	ε = 3800

**EXEMPLE 3 : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,**  
a) Alkylation par le 1,2-bromofluoroéthane

On introduit 104 mg d'hydrure de sodium 5 %, et ajoute  
20 goutte à goutte en 30 mn, 830 mg de l'éther obtenu au stade  
1) de l'exemple 2 et 7,5 ml de diméthylsulfoxyde. Environ  
20 mn après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute en  
une fois 0,22 ml de 1,2-bromofluoroéthane. Après environ 1 h  
de réaction, on verse sur 5 ml d'eau contenant 500 mg de  
25 phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la  
phase organique à l'eau puis à l'eau salée, sèche et évapore  
le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice  
(éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (97,5-2,5)) et obtient 743 mg de produit  
attendu.

#### 30 b) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyrranique

On introduit 743 mg du produit obtenu ci-dessus en 1)  
dans 10 ml de méthanol, 1,5 ml de d'acide chlorhydrique 2N et  
porte à 40°C puis au bout de 45 mn on verse sur 20 ml de  
bicarbonate de sodium et extrait au chloroforme. On lave la  
35 phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant  
sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-  
Me<sub>2</sub>CO (9-1)) puis dissout les cristaux obtenus dans 20 ml  
d'isopropanol à 60°C, filtre, rince et concentre à environ



5 ml, glace environ 1 h et essore. On obtient 466 mg du produit attendu (cristaux blancs). F = 146-147°C.

Micro-analyse

	C	H	F	N
5 % calculés	50,15	3,65	21,15	11,70
% trouvés	50,1	3,50	20,9	11,7

IR CHCl<sub>3</sub>

OH 3612 cm<sup>-1</sup>

>=O 1782 (m) - 1727 (f) cm<sup>-1</sup>

10 C=N 2235 cm<sup>-1</sup>

UV EtOH

Max 260 nm ε = 15500

Infl 278 nm ε = 6700

Infl 286 nm ε = 3300

15 EXEMPLE 4 : 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : (±) 2-méthyl 2-(méthylamino) 3-[(tétrahydro 2-H pyran 2-yl) oxy] propanenitrile

On introduit 1,54 g de chlorhydrate de méthylamine en solution dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 3,35 g de cétone obtenu au stade A de l'exemple 1 et agite environ 10 mn la suspension obtenue.

On coule en 10 mn, 1,06 g de NaCN en solution dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau et agite une nuit à température ambiante.

25 On extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 3,72 g de produit attendu (huile jaune), utilisé tel quel au stade suivant.

IR CHCl<sub>3</sub>

30 NH ~ 3345 cm<sup>-1</sup>

C=N ~ 2230 cm<sup>-1</sup>.

Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[5-imino 3,4-diméthyl 4-[[[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 2-thioxo 1-imidazolidinyl] benzonitrile

35 On introduit 2,38 g d'aminonitrile en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane et ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, refroidit à une température de -5° à 0°C et coule en 20 mn à une température inférieure à 0°C, 2,75 g de l'iso-

thiocyanate obtenu à la préparation II en solution dans 17 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On laisse revenir à température ambiante et maintient l'agitation environ 2 heures, sèche et évapore le solvant sous pression réduite.

- 5 Après purification sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétone (92-8)), on obtient 3,31 g de produit attendu.

IR CHCl<sub>3</sub>

	>C=NH	3308 cm <sup>-1</sup>
	-C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
10	>C=N	1679 cm <sup>-1</sup>
	>C=S	1614 cm <sup>-1</sup>
	Aromatique	1575 cm <sup>-1</sup>
		1505 cm <sup>-1</sup>
		1496 cm <sup>-1</sup>

- 15 Stade C : 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 3,25 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, en solution dans 35 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute goutte à goutte 19 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N et porte au reflux pendant

- 20 35 mn.

On neutralise avec une solution de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduit. Après purification sur

- 25 silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ACOEt (85-15), puis recristallisation dans 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient 1,90 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 167°-168°.

Micro-analyse

	C	H	N	F	S
30 % calculés	48,98	3,52	12,24	16,60	9,34
% trouvés	48,9	3,6	12,1	16,7	9,1

IR CHCl<sub>3</sub>

Absence de C=NH

	-OH	3620 cm <sup>-1</sup>
35	>C=O	1759 cm <sup>-1</sup>
	C≡N	2238 cm <sup>-1</sup>
	Aromatiques	1610 cm <sup>-1</sup>
	+	1576 cm <sup>-1</sup>

Syst. conjugué            1505  $\text{cm}^{-1}$   
                                  1494  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 5 : 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione**

**5 Stade A : Formation de l'éther tétrahydropyranique**

On procède comme en 1) de l'exemple 2 ci-dessus, en remplaçant dans cette préparation le produit de l'exemple 1 par 870 mg du produit obtenu comme à l'exemple 2 de la demande de brevet européen EP 0305270 dans 13 ml de tétrahydrofuranne, 40 mg d'acide paratoluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$ , 2,6 ml de dihydropyran. Au bout d'environ 15 mn on verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (95-5)) et obtient le produit attendu.

**Stade B : Méthylation de l'azote**

On procède comme en 2) de l'exemple 2 ci-dessus, à partir du produit obtenu en 1) ci-dessus, et obtient le produit attendu.

**Stade C : Hydrolyse de l'éther tétrahydropyranique.**

On procède comme en 3) de l'exemple 2 ci-dessus, à partir de 955 mg du produit obtenu en 2) ci-dessus et obtient 698 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 153-154°C.

**25 Micro-analyse**

	C	H	F	N
% calculés	44,96	3,48	16,41	12,10
% trouvés	45,0	3,50	16,3	12,1

**IR  $\text{CHCl}_3$**

30 OH	3620 $\text{cm}^{-1}$
$>\text{C}=\text{O}$	1782 - 1727 $\text{cm}^{-1}$
Aromatique	1618 - 1596 - 1545 - 1498 $\text{cm}^{-1}$
et bande $\text{NO}_2$	

**UV EtOH**

35 Infl	214 nm	$\epsilon = 13000$
Max	271 nm	$\epsilon = 6100$
Infl	320 nm	

**EXEMPLE 6 : 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo**

1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Dans 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidi à environ -60°C on ajoute 0,2 ml de diéthylaminosulfure trifluorure, puis goutte à goutte la solution refroidie à -60°C de 0,2 g du produit de l'exemple 2 et 6,5 ml de tétrahydrofuranne.

On laisse remonter à température ambiante, puis chauffe à 30°C. Après 1 h, on verse sur 18 ml de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-cyclohexane (9-1)) puis on dissout les cristaux obtenus dans 30 ml d'isopropanol à 60°C, filtre, rince avec 2 ml d'isopropanol, concentre à environ 5 ml et glace une nuit. On essore, sèche et obtient 136 mg de produit attendu (cristaux blancs).

15 F = 153-154°C.

Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	51,07	3,37	23,08	12,76
% trouvés	50,8	3,2	25,0	12,7

20 IR CHCl<sub>3</sub>

C≡N	2240 cm <sup>-1</sup>
>C=O	1785 - 1733 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1616 - 1575 - 1505 cm <sup>-1</sup>

UV EtOH

25 Max	259 nm	ε = 15200
Infl	278 nm	ε = 5800
Infl	286 nm	ε = 2900

EXEMPLE 7 : 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

30 On refroidit 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre, à -60°C et coule goutte à goutte en environ 15 mn à une température comprise entre -60°C et -53°C, 0,88 cm<sup>3</sup> de diéthylaminosulfure trifluorure puis 0,930 g du produit de l'exemple 4 en solution dans 7 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne anhydre. Après

35 retour à température ambiante, on maintient environ 30 mn à environ 30°C. On verse alors sur 25 cm<sup>3</sup> de solution de bicarbonate de sodium + glace. On extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de chlorure de sodium,

sèche et évapore les solvants sous pression réduite. Après purification sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -cyclohexane (9-1)) et recristallisation dans l'isopropanol, on obtient après séchage, 1,010 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 163^\circ\text{C}$ .

##### 5 Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	48,69	3,21	22,01	12,17	9,28
% trouvés	48,6	3,10	22,2	12,1	9,5

IR  $\text{CHCl}_3$

##### 10 Absence d'OH

$\text{N}=\text{C}$	$\sim 2238 \text{ cm}^{-1}$
$\text{>C=O}$	$1762 \text{ cm}^{-1}$
Syst. conjugué +	$1615 - 1580 \text{ cm}^{-1}$
Aromatique	$1505 - 1491 \text{ cm}^{-1}$

##### 15 UV EtOH

Max	235 nm	$\epsilon = 19200$
Max	253 nm	$\epsilon = 23000$
Infl	265 nm	$\epsilon = 18300$

EXEMPLE 8 : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl)

##### 20 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On refroidit 1 ml de tétrahydrofuranne, à  $-50^\circ\text{C}$  et ajoute 0,33 ml de diéthylaminosulfure trifluorure puis goutte à goutte une solution préalablement refroidie à environ  $-50^\circ\text{C}$  de 360 mg du produit de l'exemple 3 et 4 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne et laisse remonter à température ambiante puis porte à environ  $30^\circ\text{C}$ . On verse alors sur 30 ml de bicarbonate de sodium + 10 g de glace et extrait au chloroforme puis lave la phase organique à l'eau salée et sèche. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acétate d'éthyle (99-1)) puis dissout les cristaux obtenus dans 30 ml d'isopropanol à reflux, filtre, rince avec 1 ml d'isopropanol, concentre à environ 7 ml et laisse reposer 16 heures à  $0^\circ\text{C}$ . On essore et obtient après séchage 307 mg de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 137-138^\circ\text{C}$ .

##### 35 Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	49,87	3,35	26,29	11,63
% trouvés	49,8	3,4	26,2	11,6

IR  $\text{CHCl}_3$ 

$\text{C}\equiv\text{N}$	2235 $\text{cm}^{-1}$
$>=\text{O}$	1786 - 1730 $\text{cm}^{-1}$
Aromatique	1616 - 1575 - 1505 $\text{cm}^{-1}$

5 UV EtOH

Max	258 nm	$\epsilon = 16000$
Infl	277 nm	$\epsilon = 5300$
Infl	285 nm	$\epsilon = 2700$

10 EXEMPLE 9 : 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro (4,4)nonan 3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 1-amino cyclopentanecarbonitrile

On introduit 40 ml d'ammoniaque, 7,9 g de chlorure d'ammonium et 6,14 g de cyanure de sodium puis agite jusqu'à dissolution totale au bain de glace à une température de  
15  $-8^\circ\text{C}$ . On ajoute alors goutte à goutte à une température d'environ  $-9^\circ\text{C}$ , 8,8 ml de cyclopentanone, laisse remonter à température ambiante et agite une nuit.

On décante alors la phase organique, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, puis lave les phases orga-  
20 niques à l'eau salée et sèche. Après distillation à  $55^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ , on obtient 1,2 g de produit attendu.

IR  $\text{CHCl}_3$ 

$\text{NH}_2$	3381-3330 $\text{cm}^{-1}$
$\text{C}\equiv\text{N}$	2226 $\text{cm}^{-1}$

25 Absence  $\text{C}=\text{O}$ Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[4-imino 2-oxo 1,3-diazaspiro[4.4]nonan 3-yl] benzonitrile

On introduit 550 ml du produit obtenu au stade A ci-dessus, 4 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,2 ml de triéthylamine  
30 puis amène à  $0^\circ\text{C}$  et ajoute en 5 mn à une température de  $-4^\circ\text{C}$  3,1 ml du produit obtenu à la préparation 1, et laisse remonter à la température ambiante.

On concentre à sec après environ 40 mn de réaction, dissout le résidu dans 40 ml d'acétone, évapore le solvant et  
35 purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Me}_2\text{CO}$  (90-10)). On obtient 1,24 g de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 212\text{-}213^\circ\text{C}$ .

IR nujol

OH/NH	3350-3280 $\text{cm}^{-1}$
-------	----------------------------

C≡N	2240 cm <sup>-1</sup>
C=O	1744 cm <sup>-1</sup>
>=N	1670 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1610-1574-1510 cm <sup>-1</sup>

5 Stade C : 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro (4,4)nonan 3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 1,17 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 20 ml de méthanol, 3 ml de chloroforme et 5 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte à environ 50°C pendant 10 environ 2 h.

On ramène à la température ambiante, verse sur 40 ml d'eau et extrait 3 fois au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite, puis purifie sur silice (éluant 15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (9-1)). On obtient 1,108 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 184-185°C.

Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	55,73	3,74	17,63	13,00
20 % trouvés	55,6	3,7	17,4	12,8

IR CHCl<sub>3</sub>

=C-NH	3444 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
>=O	1786 - 1731 cm <sup>-1</sup>

25 Aromatique 1616 - 1505 cm<sup>-1</sup>

UV EtOH

Max	258 nm	ε = 15600
Infl	286 nm	ε = 3500

30 EXEMPLE 10 : 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diaza-spiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Dans 0,050 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile on coule goutte à goutte en environ 20 minutes, 0,323 g du produit de l'exemple 9 en solution dans 2,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde. On agite environ 1 h 20 puis coule goutte à goutte 35 0,09 cm<sup>3</sup> de 1-bromo 2-fluoroéthane en solution dans 0,2 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde. Après environ 2 h à température ambiante, on chauffe 10 mn entre 30° et 35°C, puis verse sur 12 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 0,2 g de phosphate monosodique et

extrait à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée à sec. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acétate d'éthyle (99-1)) et obtient 0,249 g de produit attendu.  $F = 115^\circ\text{C}$ .

#### 5 Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	55,29	4,09	20,58	11,38
% trouvés	55,3	4,1	20,25	11,3

#### IR $\text{CHCl}_3$

10 -C≡N	2238 $\text{cm}^{-1}$
-C=O	1776 - 1723 $\text{cm}^{-1}$
Aromatique	1616 - 1575 - 1505 $\text{cm}^{-1}$

#### UV EtOH

Max 260 nm  $\epsilon = 15600$

15 Infl 287 nm

#### EXEMPLE 11 : 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione

On introduit 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à environ  $-60^\circ\text{C}$ , ajoute 0,09 ml de diéthylaminosulfure trifluorure et ajoute goutte à goutte une solution refroidie à environ  $-60^\circ\text{C}$  de 210 mg du produit de l'exemple 5 et 2,5 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne, laisse remonter à température ambiante, ramène à une température d'environ  $-60^\circ\text{C}$  et ajoute 0,1 ml de diéthylaminosulfure trifluorure.

Au bout de 1 h 20, on verse sur 8 ml de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et purifie sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (99-1). On obtient 152 mg de produit attendu (cristaux blancs).

$F = 118-119^\circ\text{C}$ .

#### Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	44,71	3,17	21,76	12,03
35 % trouvés	44,9	3,1	21,42	11,9

#### IR $\text{CHCl}_3$

-C=O	1786 - 1732 $\text{cm}^{-1}$
Aromatique et	1618 - 1597 - 1546 - 1498 $\text{cm}^{-1}$



UV EtOH

Infl 214 nm  $\epsilon = 13400$   
 Max 267 nm  $\epsilon = 6200$   
 Infl 320 nm

5 **EXEMPLE 12** : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile

On introduit 78 mg d'hydrure de sodium à 50 % et 0,5 ml de diméthylformamide puis ajoute goutte à goutte à -26°C, 450 mg du produit de l'exemple 8 de la demande de brevet  
 10 européen EP 0494819 et 3,5 ml de diméthylformamide. On rince avec 0,5 ml de diméthylformamide et après la fin de dégagement d'hydrogène, ajoute en 1 fois 0,11 ml de bromoacéto-nitrile .

Après 40 mn, on verse sur 30 ml d'eau glacée contenant  
 15 environ 0,5 g phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave à l'eau puis à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu dans 15 ml d'acétate d'éthyle. On purifie sur silice avec pour éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{Me}_2\text{CO}$  (98-2) puis dissout le produit brut obtenu dans 60 ml  
 20 d'isopropanol à 70°C, rince à l'isopropanol et concentre à environ 15 ml. On glace 1 h, essore, sèche et obtient 355 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 186-187°C.

Micro-analyse

	C	H	F	N
25 % calculés	53,57	3,30	16,95	16,66
% trouvés	53,7	3,1	17,00	16,7

IR  $\text{CHCl}_3$ 

C=O	1790 - 1733 $\text{cm}^{-1}$
Aromatique	1615 - 1575 - 1505 $\text{cm}^{-1}$
30 C $\equiv$ N	2238 $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Max 254 nm  $\epsilon = 17200$   
 Infl 276 nm  $\epsilon = 4600$   
 Infl 284 nm  $\epsilon = 2500$

35 **EXEMPLE 13** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 104 ml d'hydrure de sodium à 50 %, ajoute goutte à goutte en environ 20 mn la solution de 600 mg du

produit de l'exemple 8 de la demande de brevet européen EP 0494819 et 5 ml de diméthylformamide. On rince avec 0,5 ml de diméthylformamide et après cessation du dégagement d'hydrogène, ajoute 0,16 ml de 1-bromo 2-fluoroéthane. On rajoute 5 alors 98 ml d'hydrure de sodium 50 % puis après environ 10 mn, 0,1 ml de 1-bromo 2-fluoroéthane et chauffe à 50°C. On ramène à température ambiante, verse sur 20 ml d'eau contenant 200 mg phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave à l'eau puis à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, dissout dans 20 ml Me<sub>2</sub>CO et purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (99-1)). On obtient 200 mg de produit attendu (cristaux blancs).

F = 108-109°C.

#### Micro-analyse

15		C	H	F	N
	% calculés	52,48	3,82	22,14	12,24
	% trouvés	52,4	3,7	22,00	12,4

#### IR CHCl<sub>3</sub>

	C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
20	C=O	1780 - 1728 cm <sup>-1</sup>
	Aromatique	1618 - 1580 - 1504 cm <sup>-1</sup>

#### EXEMPLE 14 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 0,125 g d'hydrure de sodium à 50 % dans 25 l'huile et coule en 20 mn, 0,742 g du produit de l'exemple 8 de la demande de brevet européen EP 0494819 en solution dans 7,5 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde et rince avec 1 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on maintient l'agitation environ 20 mn et coule 0,5 cm<sup>3</sup> de iodotri- 30 fluorométhane et ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'éther 15-crown-5. On maintient à 60°C pendant 16 heures. Après addition de 0,25 cm<sup>3</sup> de iodotrifluorométhane, on poursuit le chauffage pendant environ 19 h à 80°C. On verse alors sur 30 cm<sup>3</sup> d'eau + 0,5 g de phosphate monosodique et extrait à l'éther.

35 La phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée à sec. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (99-1)), puis recristallise dans 10 cm<sup>3</sup> d'isopropanol et obtient 0,262 g de

produit attendu (cristaux blancs). F = 110°C.

Micro-analyse

	C	H	F	N
% calculés	47,5	2,92	30,05	11,08
5 % trouvés	47,3	2,8	30,0	11,0

IR CHCl<sub>3</sub>

Absence de N-H

>C=O 1790 - 1732 cm<sup>-1</sup>

Aromatique 1616 - 1578 - 1505 cm<sup>-1</sup>

10 C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>

UV EtOH

Max 255 nm ε = 16400

Infl 276 nm ε = 4400

Infl 285 nm ε = 2400

15 **EXEMPLE 15** : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 4-[3-(2-fluoroéthyl) 5-imino 4,4-diméthyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 1,86 g de 2-[(2-fluoroéthyl) amino] 2-méthyl propanenitrile et 0,55 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 12 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On refroidit à 0°C et coule en environ 25 mn à une température d'environ 0°C, 2,97 g de l'isothiocyanate obtenu comme à la préparation 2 en solution dans 22 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane. On poursuit l'agitation 25 pendant 7 h à la température ambiante puis évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétone (95-5) puis (97-3)), reprend avec quelques cm<sup>3</sup> d'éther, essore, sèche et obtient 1,84 g de produit attendu. F = 160°C.

30 IR CHCl<sub>3</sub>

C=NH 3308 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

Système conjugué 1677 cm<sup>-1</sup>

+ 1604 cm<sup>-1</sup>

35 aromatiques 1576 - 1504 cm<sup>-1</sup>

Stade B : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 1,65 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, en

solution dans 60 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute goutte à goutte 6,9 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. Après environ 1 h 30 à 50°C, on neutralise au bicarbonate de sodium et distille le méthanol. On reprend à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution de chlorure de sodium et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et recristallisation dans 15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient 2,99 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 135°C

#### Micro-analyse

10		C	H	F	N	S
	% calculés	50,14	3,65	21,15	11,69	8,92
	% trouvés	50,1	3,60	21,0	11,7	9,2

#### IR CHCl<sub>3</sub>

Absence de =C-NH

15	>C=O	1758 cm <sup>-1</sup>
	N≡C	2236 cm <sup>-1</sup>
	Syst. conjugué	1610 cm <sup>-1</sup>
	+	1576 cm <sup>-1</sup>
	Aromatique	1504 cm <sup>-1</sup>

#### 20 UV EtOH

Max	233 nm	ε = 17700
Max	253 nm	ε = 21600

**EXEMPLE 16 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(hydroxyméthyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile**

25 On procède comme à l'exemple 2, à partir du produit de l'exemple 1, en remplaçant au 2) de l'exemple 2 le iodométhyle par du bromocyanométhyle et obtient ainsi le produit attendu. F = 171°C.

**EXEMPLE 17 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo**

30 **5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile**

On procède comme pour la préparation de l'exemple 6, en y remplaçant le produit de l'exemple 2 par le produit de l'exemple 16 et obtient ainsi le produit attendu. F = 175°C.

**EXEMPLE 18 : (±) 4-[2-oxo 5-imino [(4-fluorophényl) thio]**

35 **méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-trifluorométhyl benzonitrile**

**Stade A : (±) 3-[(4-fluorophényl) thio] 2-amino 2-méthyl propane nitrile**

A 2,21 g de cyanure de sodium dans 45 ml d'eau, on ajoute successivement une solution de 4,81 g de chlorure d'ammonium dans 12 ml d'eau et 24,6 ml d'ammoniaque 25°Bé puis une solution de 8,32 g de 1-[4-fluorophénylthio] 2-propanone préparé ainsi qu'il est indiqué dans le brevet 82 46399 E, dans 21 ml d'éthanol à 96,2 %. On maintient à 60°C et agite pendant environ 22 h. On refroidit à 0°C/+4°C, rince à l'éthanol, distille, décante, extrait la phase aqueuse au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lave au chlorure de sodium en solution saturée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50) et obtient 14,50 g de produit attendu.

IR CHCl<sub>3</sub>

15 Absorption NM	3382 - 3327 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1591 - 1491 cm <sup>-1</sup>
-C≡N	2228 cm <sup>-1</sup>

Stade B : (±) 4-[2-oxo 5-imino [(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-trifluorométhyl benzo-nitrile

On introduit 9,8 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 35 ml de 1,2-dichloroéthane, et ajoute 0,2 ml triéthylamine. On refroidit à 5°C et introduit en 12 mn à une température entre 5°C et 10°C la solution de 7,7 g du produit obtenu à la préparation 1 et 40 ml de 1,2-dichloroéthane.

On rince avec 5 ml de dichloroéthane et abandonne 16 heures à la température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite, purifie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (93-7)), puis dissout dans 100 ml d'isopropanol à environ 60°C, filtre, rince avec 20 ml d'isopropanol chaud, concentre, glace pendant environ 3 h, essore, rince à l'isopropanol glacé et sèche. On obtient 2,815 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 150°C.

Micro-analyse

35	C	H	F	N	S
% calculés	54,03	3,34	17,99	13,26	7,59
% trouvés	54,1	3,30	17,9	13,1	7,7

IR CHCl<sub>3</sub>

C=O	1756 cm <sup>-1</sup>
C=N	1669 cm <sup>-1</sup>
NH	3444 cm <sup>-1</sup>
Aromatique	1614 - 1591 - 1505 - 1491 cm <sup>-1</sup>

5 C=N existe

**EXEMPLE 19** : 4-[2,5-dioxo 4-[(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl] 2-trifluorométhyl benzonitrile

On introduit 3,95 g du produit obtenu à l'exemple 18, 14 ml d'acide chlorhydrique 22°Bé et 14 ml d'eau et chauffe  
10 la suspension à reflux.

Au bout d'environ 1 h 30, on ramène à température ambiante, verse sur glace + eau 100 g (1-1) et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, puis au bicarbonate de sodium en solution saturée, enfin avec du  
15 chlorure de sodium en solution saturée et évapore le solvant. On purifie par chromatographie sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Me<sub>2</sub>CO (95-5)). On reprend par 50 ml d'éthanol 100 à 50°C, filtre, rince avec 5 ml d'éthanol chaud, concentre et abandonne 16 heures au réfrigérateur à environ 0° à + 4°C.

20 On essore, rince à l'éthanol glacé et sèche. On obtient 3,55 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 153°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	53,9	3,09	17,95	9,92	7,57
25 % trouvés	53,9	3,1	18,3	9,8	7,8

#### IR CHCl<sub>3</sub>

C=O	1791 - 1734 cm <sup>-1</sup>
NH	3439 cm <sup>-1</sup>
C=N	2236 cm <sup>-1</sup>
30 Aromatiques	1615 - 1591 - 1505 - 1492 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 20** : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-((4-fluorophényl) thiométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 0,031 g de d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile on  
35 coule en environ 10 mn goutte à goutte la solution de 0,254 g du produit obtenu comme à l'exemple 19 dans 2,2 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde. L'agitation est maintenue environ 40 mn. Puis on ajoute goutte à goutte en environ 5 mn, la solution de

0,54 cm<sup>3</sup> de 1-bromo 2-fluoroéthane dans 0,7 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde.

Après 30 mn d'agitation, on verse sur 0,4 g de phosphate monosodique, eau + glace. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après purification sur silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-acétate d'éthyle (100-0,5)) puis recristallisation dans 15 cm<sup>3</sup> d'isopropanol, on obtient 0,175 g de produit attendu (cristaux blancs).

10 F = 155°C.

#### Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	53,73	3,43	20,23	8,95	6,83
% trouvés	53,5	3,2	20,5	9,0	7,1

15 IR CHCl<sub>3</sub>

Absence de =C-NH

C≡N ~ 2235 cm<sup>-1</sup>

>C=O 1780 - 1727 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616 - 1591 - 1505 - 1492 cm<sup>-1</sup>

20 UV EtOH

Max 255 nm ε = 18600

Infl 278 nm ε = 8000

Infl 287 nm ε = 4400

EXEMPLE 21 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-

25 thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 2-(méthylamino) 2-[[ (tétrahydro 2-H-pyranl 2-yl)

oxy] méthyl] 3-[(tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy propanenitrile

On introduit 2,7 g de 1,3-bis[(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy] 2-propanone obtenu ainsi qu'il est ci-dessous, 5 ml

30 d'eau et 0,77 g de méthylamine chlorhydrate puis ajoute en

5 mn, 503 mg de cyanure de sodium et 3 ml d'eau. Après 2

heures et demie de réaction, on extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée, évapore le

solvant sous pression réduite. On obtient 3,3 g de produit

35 attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

IR CHCl<sub>3</sub>

NH 3346 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

C=O 1732  $\text{cm}^{-1}$

Préparation du 1,3-bis-[(tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy] 2-propanone utilisé au départ de l'exemple 21

On chauffe à 70°C, 9 g de 1,3-dihydroxyacétone dimer en suspension dans 60 ml de dioxane et ramène à température ambiante. On ajoute 20 ml de 3,4-dihydro 2,4-pyrane puis 300 mg d'acide paratoluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$  en maintenant la température inférieure à 40°C. On maintient 16 heures sous agitation, verse sur 300 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle-triéthylamine (8-2-0,5), on obtient 17 g de produit attendu. RF = 0,2.

15 Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[4,4-bis-[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 5-imino 3-méthyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl] benzonitrile

On introduit 2,39 g de l'isothiocyanate obtenu à la préparation 2 et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. Puis on ajoute goutte à goutte à la solution refroidie à +5°C, 3,2 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 0,4 ml de triéthylamine, et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. Après environ 1 h 20 de chauffage on évapore le solvant et purifie sur silice (éluant acétate d'éthyle 7 cyclo-hexane 3). On obtient 3,82 g du produit attendu.

IR  $\text{CHCl}_3$

$\text{>C=NH}$  3314  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}\equiv\text{N}$  2230  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C=N}$  1678 - 1670 - 1876

30  $\text{C=S}$  1505 - 1495  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques

Stade C : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 3,8 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 38 ml de méthanol et 19 ml d'acide chlorhydrique 2N, puis chauffe à reflux. Au bout d'environ 2 h, on verse sur 200 ml d'eau et extrait à l'éther puis à l'acétate d'éthyle. On joint les phases organiques et les lave à l'eau



salée puis évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (95-5)) puis dissout dans 30 ml d'éther isopropylique au reflux, filtre et concentre partiellement. On glace pendant environ 1 h et essore. On obtient 282 mg de produit 5 attendu (cristaux jaunes).  $F = 169-170^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	46,80	3,37	15,86	11,69	8,92
% trouvés	46,8	3,3	15,9	11,5	9,0

10 IR Nujol

OH/NH	3410 - 3385 $\text{cm}^{-1}$
$\text{C}\equiv\text{N}$	2240 $\text{cm}^{-1}$
$\text{C}=\text{O}$	1720 $\text{cm}^{-1}$
Aromatiques	1608 - 1580 - 1568 $\text{cm}^{-1}$

15 UV EtOH

Max	234 nm	$\epsilon = 17600$
Max	256 nm	$\epsilon = 23200$

**EXEMPLE 22 : 4-(4,4-bis(1-oxopropoxy) méthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

20 On introduit 200 mg du produit de l'exemple 21 dans 2 ml de pyridine et 25 mg de 4-diméthylamino pyridine puis ajoute 16 ml d'anhydride propionique. Après 25 mn de réaction, on verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée, 25 sèche, évapore le solvant et distille 3 fois avec 30 ml de toluène. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), puis cristallise dans l'éther et obtient 239 mg de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 117-118^\circ\text{C}$ .

Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	50,95	4,27	12,09	8,91	6,80
% trouvés	51,2	4,5	12,1	8,8	6,9

IR  $\text{CHCl}_3$

$>\text{C}=\text{O}$  1755 - 1762  $\text{cm}^{-1}$

35  $\text{C}\equiv\text{N}$  2235  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques et  $\text{C}=\text{S}$  1615 - 1580 - 1504 - 1488  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Infl 236 nm  $\epsilon = 18800$

Max 253 nm  $\epsilon = 22600$

Infl 265 nm  $\epsilon = 18200$

**EXEMPLE 23 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

5 On refroidit 1 ml de tétrahydrofuranne à  $-50^{\circ}\text{C}$  et ajoute 0,66 ml de diéthylaminosulfure trifluorure puis goutte à goutte la solution refroidie à une température d'environ  $-50^{\circ}\text{C}$  de 360 mg du produit de l'exemple 21 dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On chauffe à une température d'environ  
10  $30^{\circ}\text{C}$ .

Au bout d'environ 30 mn, on verse goutte à goutte sur 50 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée et évapore le solvant. On purifie sur silice avec pour éluant  
15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -cyclohexane (9-1) puis dissout dans 20 ml d'isopropanol à une température d'environ  $60^{\circ}\text{C}$ . On filtre, rince avec 1 ml d'isopropanol et concentre, glace 1 h et essore. On obtient 314 mg de produit attendu (cristaux blancs).  $F = 122-123^{\circ}\text{C}$ .

20 Micro-analyse

	C	H	F	N	S
% calculés	46,28	2,77	26,15	11,56	8,82
% trouvés	46,3	2,7	25,7	11,25	8,8

IR  $\text{CHCl}_3$

25  $\text{C}\equiv\text{N}$  2236  $\text{cm}^{-1}$

$\text{C}=\text{O}$  1763  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques 1615 - 1580 - 1504 - 1487  $\text{cm}^{-1}$

UV EtOH

Infl 237 nm  $\epsilon = 20300$

30 Max 250 nm  $\epsilon = 22000$

Infl 266 nm  $\epsilon = 17100$

**EXEMPLE 24 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

1) Formation des éthers tétrahydropyraniques

35 On introduit 360 mg du produit de l'exemple 21 dans 5 ml de tétrahydrofuranne, 1 ml de 3,4-dihydro 2H pyran, et 15 mg d'acide para toluène sulfonique,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Après environ 40 mn, on verse 10 ml d'une solution

aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 1 ml triéthylamine, extrait au chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant.

On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (93-7)) et obtient 600 mg de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

## 2) Passage à l'hydantoïne

On introduit 600 mg du diéther obtenu en 1) dans 4 ml de diméthylformamide et ajoute 55 mg d'hydruure de sodium à 50 %, puis après cessation de dégagement d'hydrogène, 0,09 ml d'iodure de méthyle. Environ 40 mn après, on ajoute successivement 110 mg d'hydruure de sodium à 50 %, puis 10 mn après 0,18 ml d'iodure de méthyle. On verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'eau glacée contenant 1,3 g de phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acétate d'éthyle (92,5-7,5)) et obtient 370 mg de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

## 20 3) Déprotection des éthers pyraniques

On introduit 370 mg de produit obtenu ci-dessus en 2) dans 4 ml de méthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte la solution à 60°C pendant environ 2 h.

On verse alors sur 15 ml d'eau salée, sèche, évapore le solvant puis dissout le résidu dans 20 ml d'acétone et évapore à sec. On purifie sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (92,5-7,5)) puis recristallise dans l'acétone et obtient 197 mg de produit attendu (cristaux blancs)  $F = 217-218^\circ\text{C}$ .

UV EtOH

30 Max 263 nm  $\epsilon = 14600$

Infl 237, 278, 287 nm

**EXEMPLE 25 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On procède comme à l'exemple 21 et obtient au stade C de la préparation de l'exemple 21, 421 mg de produit attendu.

IR

C≡N 2230  $\text{cm}^{-1}$

C=N, C=S 1680 - 1614 - 1580 - 1510  $\text{cm}^{-1}$

## Aromatiques

**EXEMPLE 26 :**

On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- 5 - Produit de l'exemple 3 ..... 100 mg  
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 300 mg  
 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

10 **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION**

**1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le récepteur androgène**

**Récepteur androgène.**

- 15 Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium  
 20 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de tampon.

- L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 30 minutes à 209 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu  
 25 (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence de concentrations croissantes (0 à  $2500 \cdot 10^{-9}M$ ), soit de testostérone froide, soit des produits à tester. La concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite  
 30 mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran.

**Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).**

- On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la  
 35 concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation  $I_{50} = (B/T_{max} + B/T_{min})/2$ .

B/T max= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B/T min= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ( $2500 \cdot 10^{-9}M$ ).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur. L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation  $ARL = 100 (CH)/(CX)$ .

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

Produit de référence (Testostérone) : 100

15

Produit des exemples	Incubation : 24 heures
3	6
6	16

20 2) Détermination de l'activité androgène ou anti-androgène des produits de l'invention à l'aide du dosage de l'ornithine décarboxylase (ODC).

**- Protocole de traitement**

Des souris mâles SWISS âgées de 6 semaines, et castrées de 24 heures, reçoivent par voie orale ou percutanée les produits à étudier (suspension en méthyl cellulose à 0,5 % ou en solution dans l'éthanol), simultanément avec une injection sous-cutanée de Propionate de testostérone 3 mg/kg (solution dans l'huile de maïs) pour déterminer l'activité anti-androgène. L'activité agoniste est déterminée en l'absence de propionate de testostérone.

Le Propionate de testostérone est administré sous un volume de 10 ml/kg.

20 heures après les traitements, les animaux sont sacrifiés, les reins prélevés, puis homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un broyeur téflon-verre dans 10 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) contenant 250 uM de phosphate de pyridoxal,

0,1 mM EDTA, et 5 mM de dithiothreitol. L'homogenat est ensuite centrifugé à 209000 g pendant 30 mn.

**- Principe de dosage**

A 37°C, l'ornithine décarboxylase rénale transforme un mélange isotopique d'ornithine froide et d'ornithine tritiée en putrescine froide et putrescine tritiée.

La putrescine est ensuite recueillie sur des papiers sélectifs, échangeurs d'ions. Après séchage, l'excès d'ornithine tritiée et froide non transformée est éliminé, par 3 lavages d'ammoniaque 0,1 M. Les papiers sont séchés, puis la radioactivité est comptée après addition de scintillant Aqualite.

Les résultats sont exprimés en fmoles ( $10^{-15}$  M) de putrescine tritiée formée/heure/mg de protéines.

Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de l'ODC des témoins ne recevant que le propionate de testostérone.

**Test :** les produits sont administrés par voie percutanée à 1,5 mg/kg sous un volume de 10  $\mu$ l.

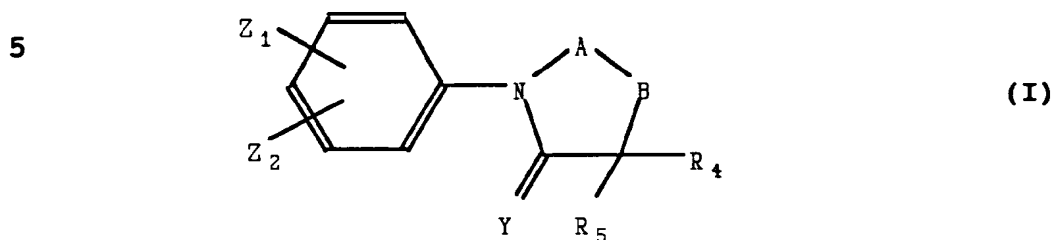
20

Produits des exemples	Test
3	47
6	84

**Conclusion :** Les tests indiqués ci-dessus montrent que les produits de l'invention testés possèdent une forte activité anti-androgène.

**REVENDICATIONS**

1) a) Les produits de formule générale (I) :

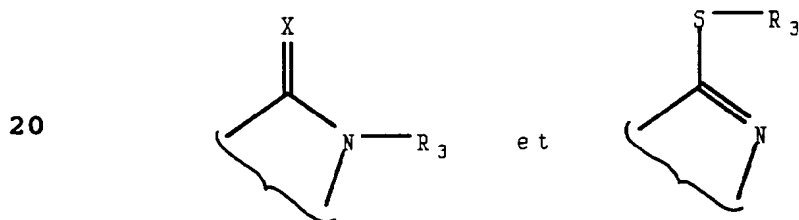


dans laquelle :

$Z_1$  et  $Z_2$  identiques ou différents représentent un radical cyano, nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical carboxy libre estérifié amidifié ou

15 salifié,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et

25  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

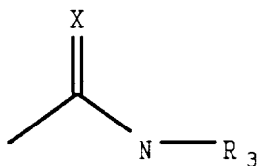
- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants
- 30 choisis parmi les radicaux hydroxy, éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, halogène, mercapto, cyano, acyle ou acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, S-aryle éventuellement substitué, dans lequel l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, car-
- 35 boxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical cyclique comprenant 3 à 6 chaînons et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote,

les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone,

5 les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle, Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical NH,

10  $R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les  
 15 radicaux phénylthio et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, les radicaux phénylthio et alkylthio, dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé en sulfoxyde ou sulfone, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le  
 20 radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, le radical carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, à l'exception des produits dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12  
 25 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et ceux dans lesquels l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  représente un radical méthyle et l'autre représente un radical hydroxyméthyle, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical

30



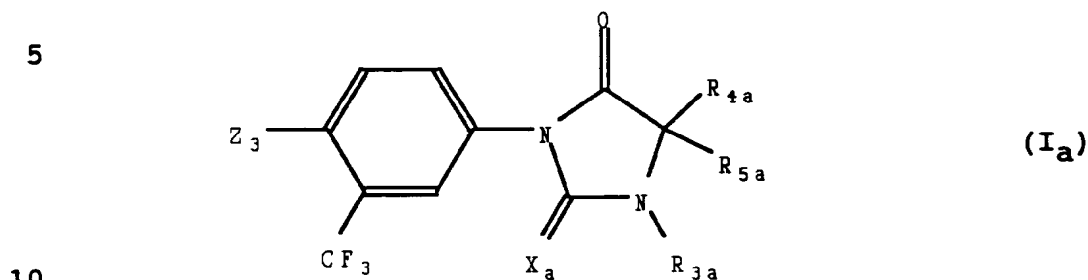
35

dans lequel X représente un atome d'oxygène et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène,  $Z_1$  en position 4 représente un radical nitro et  $Z_2$  en position 3 représente un radical trifluoro-



méthyle,

b) les produits de formule (I<sub>a</sub>) :



dans laquelle Z<sub>3</sub> représente un radical cyano ou nitro,  
R<sub>3a</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,  
15 éventuellement substitué par un atome de fluor ou un radical  
cyano,

R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> sont tels que l'un représente un radical méthyle  
et l'autre représente un radical méthyle substitué par un  
atome de fluor ou bien R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> identiques représentent un  
20 radical méthyle substitué par un atome de fluor, ou bien R<sub>4a</sub>  
et R<sub>5a</sub> forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés  
un radical cyclopentyle,

X<sub>a</sub> représente un atome de soufre ou d'oxygène, à l'exception  
du produit dans lequel Z<sub>3</sub> représente un radical cyano, X<sub>a</sub>  
25 représente un atome de soufre, R<sub>3a</sub> représente un radical  
méthyle et R<sub>4a</sub> et R<sub>5a</sub> forment avec l'atome de carbone auquel  
ils sont liés un radical cyclopentyle,

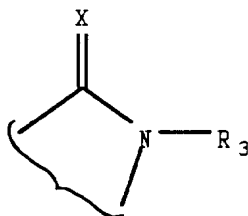
et c) les produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-  
30 dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidi-  
nyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imida-  
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
  - 35 - 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-  
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- les dits produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) et produits cités  
ci-dessus étant sous toutes les formes isomères racémiques,

énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) et ci-dessus.

- 5 2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical :

10



15

dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, un radical phényle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical phényle, hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, alkoxy, cyano, trifluorométhyle, hydroxyalkyle, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, l'atome d'azote du radical pyridyle étant éventuellement oxydé,

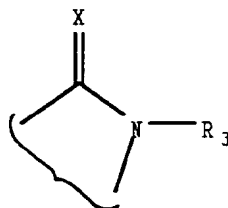
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-

bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle  $Z_1$  et  $Z_2$  représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le groupement :

10



15 dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou  
20 protégé, carboxyle libre, estérifié, amidifié ou salifié et cyano, le radical alkyle étant éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,  $R_4$  et  $R_5$  représentent un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le radical  
25 hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

30 les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

35 4) Les produits de formule (I) tels que définis à la revendication 3, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH,  $Z_2$  en position 3 représente un radical trifluorométhyle et  $Z_1$  en position 4 représente un radical

cyano ou nitro,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou le radical cyano,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, un atome d'halogène, ou un radical phénylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dont les noms suivent :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

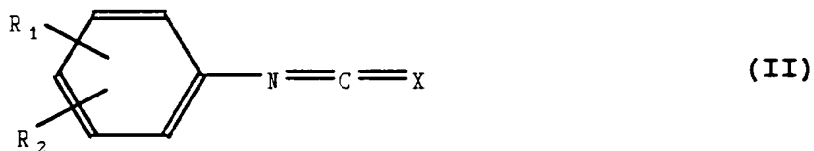
6) Les produits de formule (I<sub>a</sub>) telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazoli-

- dinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
 - 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
 - 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-  
 5 imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
 - 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
 - 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
 10 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,  
 - 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,  
 - 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,  
 15 les dits produits de formule (I<sub>a</sub>) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I<sub>a</sub>).

7) Procédé de préparation des produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>), tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que :

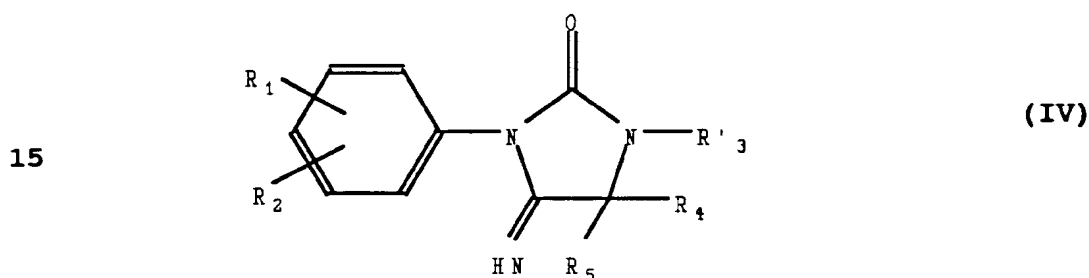
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



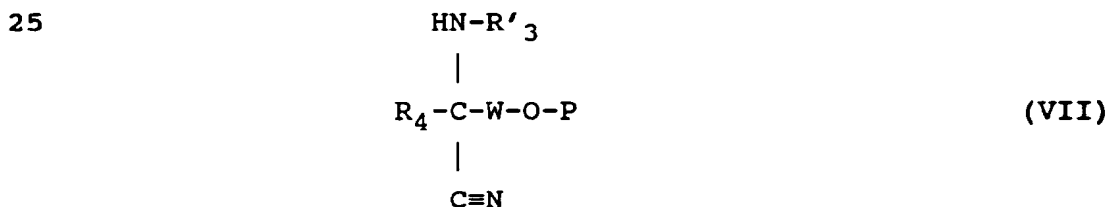
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus et  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que  $R_4$  et  $R_5$  ne représentent pas simultanément un radical méthyle et que si  $R_1$  représente un radical  $\text{NO}_2$  en position 4,  $R_2$  représente un radical  $\text{CF}_3$  en position 3, X représente un atome d'oxygène et  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, alors l'un de  $R_4$  ou  $R_5$  ne représente pas un radical  $\text{CH}_3$  et l'autre un radical  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 10 pour obtenir un produit de formule (IV) :

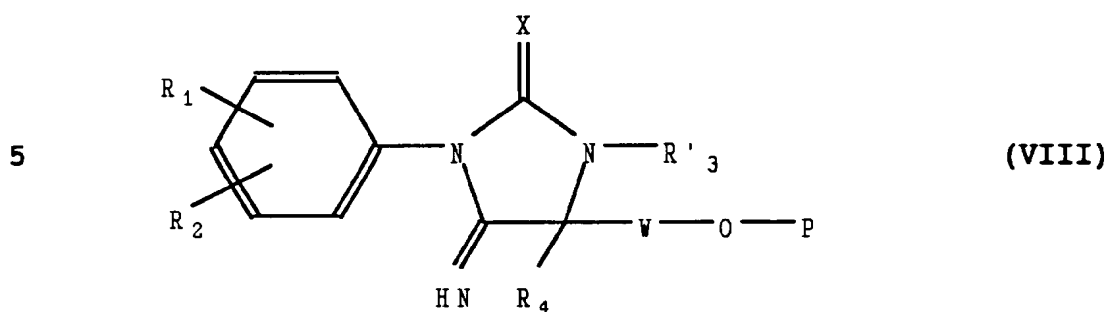


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , X,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification  
 20 précédente,  
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (VII) :

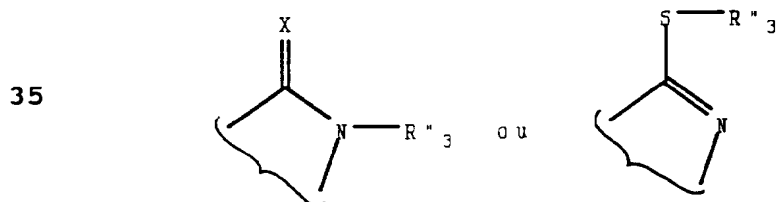


30

dans laquelle W a la signification indiquée à la revendication 1 pour  $R_5$  à l'exception de l'atome d'hydrogène et un radical alkyle substitué par un radical hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé et P représente un  
 35 groupement protecteur de OH ou un radical tel que  $-\text{O-P}$  représente un radical hydroxyle étherifié et  $R'_3$  et  $R_4$  ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (VIII) :

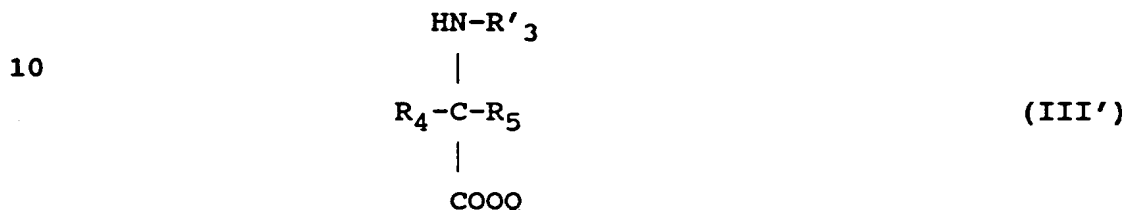


- 10 dans laquelle X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W et P ont la signification indiquée ci-dessus,  
 produit de formule (VIII) dont si nécessaire et si désiré,  
 l'on peut libérer de OP le radical OH que l'on peut alors si  
 nécessaire et si désiré, estérifier ou transformer en radical  
 15 halogène, produits de formules (IV) et (VIII) que, si néces-  
 saire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plu-  
 sieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :  
 a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-  
 teurs que peut porter R'<sub>3</sub> ;  
 20 b) réaction d'hydrolyse du groupement >C=NH en fonction  
 carbonyle et le cas échéant transformation du groupement >C=S  
 en groupement >C=O ;  
 c) réaction de transformation du ou des groupements >C=O en  
 groupement >C=S ;  
 25 d) action sur les produits de formule (IV) ou (VIII) dans la-  
 quelle R'<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, et après hydro-  
 lyse du groupement >C=NH en fonction carbonyle d'un réactif  
 de formule Hal-R''<sub>3</sub> dans laquelle R''<sub>3</sub> a les valeurs de R'<sub>3</sub> à  
 l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome  
 30 d'halogène pour obtenir des produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>)  
 et tels que définis à la revendication 1, dans laquelle le  
 groupement -A-B- représente le groupement

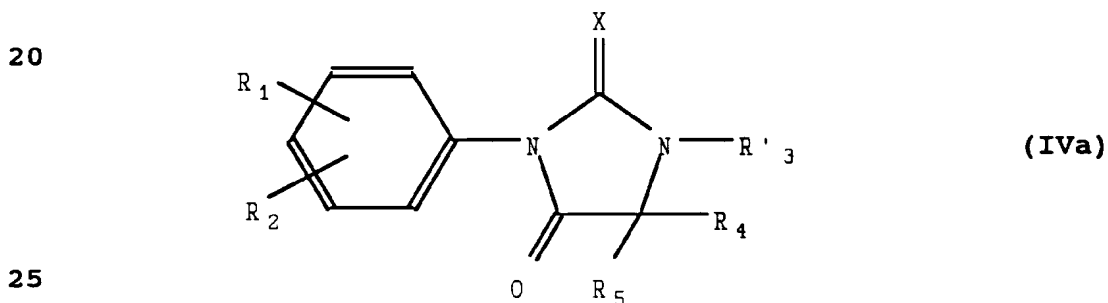


dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, 5 d'amidification ou de salification,

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



dans laquelle  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci- 15 dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :

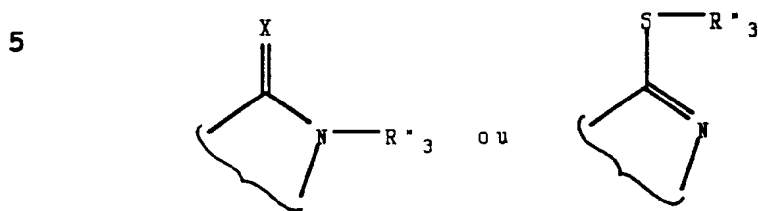


dans laquelle X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont la signification indiquée ci-dessus, que si désiré l'on soumet à l'une quel- 30 conque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre

- réaction d'élimination des éventuels groupements protec- teurs que peut porter  $R'_3$  ;
- réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C}=\text{O}$  en groupement  $>\text{C}=\text{S}$  ou le cas échéant du groupement  $>\text{C}=\text{S}$  en grou- 35 pement  $>\text{C}=\text{O}$  ;
- action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception



de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement



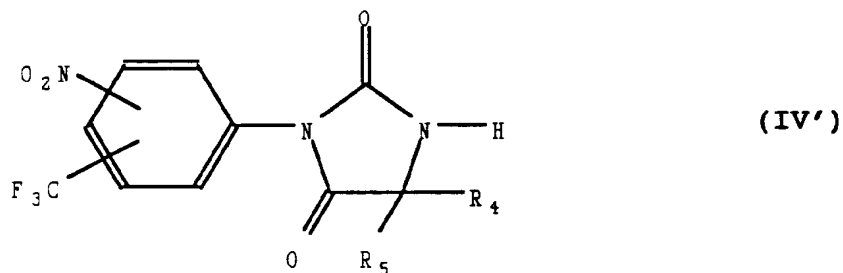
10

dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification,

15 d'amidification ou de salification,

soit l'on fait agir un réactif de formule Hal- $R''_3$  dans laquelle Hal et  $R''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :

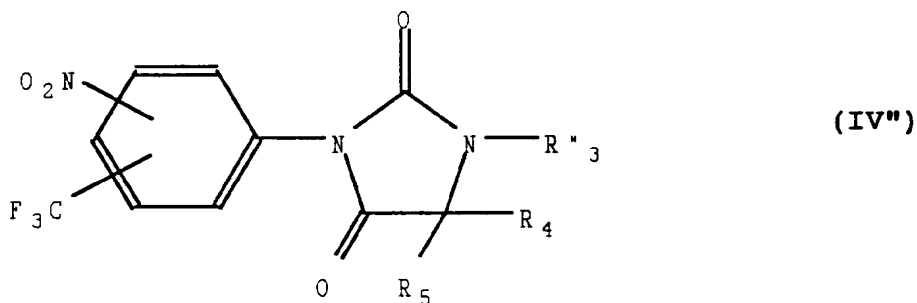
20



25

pour obtenir un produit de formule (IV'') :

30



35

produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions

suivantes dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R<sup>n</sup><sub>3</sub> puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;

5 b) réaction de transformation du ou des groupements >C=O en groupements >C=S.

8) A titre de médicaments, les produits de formules (I) et (I<sub>a</sub>) telles que définies aux revendications 1 à 6, pharmaceutiquement acceptables.

10 9) A titre de médicaments, les produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

15 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I)

20 suivants :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

25 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

30 - 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione.

11) A titre de médicaments, les produits de formule (I<sub>a</sub>) suivants :

- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

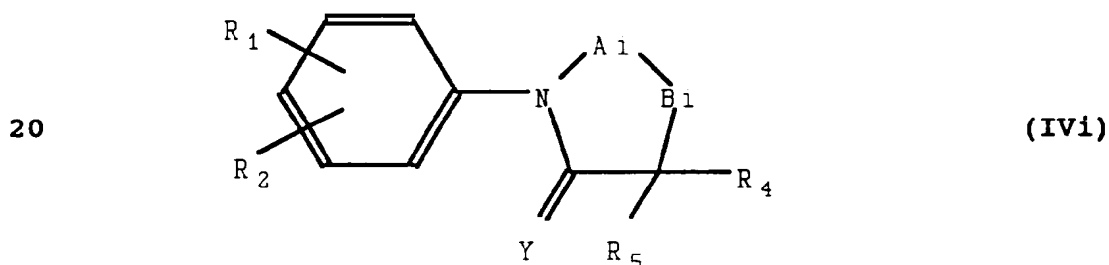
35 - 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 5 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile
- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

12) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 8 à 11.

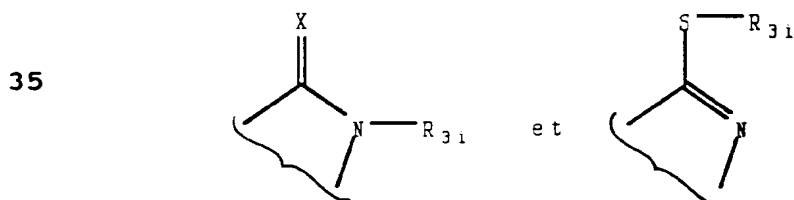
13) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IVi) :



25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et Y ont les significations indiquées à la revendication 1 et le groupement :



est choisi parmi les radicaux :



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{3i}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  comportant une fonction réactive protégée.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2, no. 15 (C-77) 31 Janvier 1978 & JP-A-52 113 965 (NIPPON SODA K.K.) 24 Septembre 1977 * abrégé *	1
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2, no. 148 (C-78) 9 Décembre 1978 & JP-A-53 112 875 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 2 Octobre 1978 * abrégé *	1
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3, no. 3 (C-33) 16 Janvier 1979 & JP-A-53 124 267 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 30 Octobre 1978 * abrégé *	1
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3, no. 50 (C-44) 27 Avril 1979 & JP-A-54 027 564 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 1 Mars 1979 * abrégé *	1
X	--- GB-A-997 037 (I.C. LTD) * page 1, ligne 51 - ligne 54; revendication 4 *	1
X	--- US-A-4 093 444 (C. CLAPOT ET AL) * exemples 31-36 *	1
X	--- US-A-4 753 957 (HAK-FOON CHAN) * colonne 3, lignes 22-23, 26-33, 37-41 *	1
X	--- DE-C-10 32 258 (KALIE-CHEMIE A.G.) * exemple 6 *	1
	--- -/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 Septembre 1994		Frelon, D
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 01.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE-A-25 40 872 (BASF A.G.) * exemples 1-2 * ---	1
X	FR-A-2 024 141 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) * exemples * ---	1
X	FR-A-2 117 527 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) * exemples 9,21,26,34 * ---	1
X,D	EP-A-0 091 596 (CELAMERCK GMBH & CO. K.G.) * page 15; exemple 5; tableau I * ---	1
X	BE-A-884 897 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) * page 2 - page 3 * ---	1,8,12
X	EP-A-0 001 813 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) * exemples 1-5 * ---	1,8,12
X	EP-A-0 017 976 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) * exemples 1-5,7 * ---	1,8,12
X,D	EP-A-0 494 819 (ROUSSEL-UCLAF) * exemples 7-15,18-29,31-57; pages 28-29 * ---	1,8,12
A,D	FR-A-2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * ---	1,8,12
A,D	EP-A-0 305 270 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * ---	1,8,12
E	EP-A-0 578 516 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * ---	1,8,12
E	EP-A-0 580 459 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * -----	1,8,12
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 Septembre 1994		Frelon, D
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		